

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 724 844

21 N° d'enregistrement national :

94 11381

51 Int Cl⁸ : A 61 K 33/10(A 61 K 33/10, 31:59)

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 23.09.94.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 29.03.98 Bulletin 98/13.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : LABORATOIRE INNOTHERA
SOCIÉTÉ ANONYME — FR.

72 Inventeur(s) : MEIGNANT CATHERINE et STENGER
ERIC.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : CABINET BARDEHLE PAGENBERG ET
PARTNER.

54 ASSOCIATION THÉRAPEUTIQUE VITAMINO-CALCIQUE, SON PROCÉDÉ D'OBTENTION ET SON
UTILISATION.

57 L'invention est relative à une association thérapeu-
tique vitamino-calciQUE comprenant du calcium sous forme
élémentaire et au moins une vitamine D, qui est caractéri-
sée en ce que, pour sa mise en œuvre elle renferme, en
outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné
en quantité synergique avec au moins un diluant; au moins
un liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant
et dudit liant étant un édulcorant.

FR 2 724 844 - A1



La présente invention concerne une nouvelle association thérapeutique vitamino-calcique, son procédé d'obtention et son utilisation.

On connaît de nombreuses associations vitamino-calciques pour combattre diverses maladies.

5 Généralement, ces associations vitamino-calciques renferment un relativement faible dosage de calcium pour un dosage élevé de vitamine D.

Le WO-A-94 06435 concerne un procédé de traitement gynécologique utilisant notamment une combinaison de vitamine D et de calcium.

10 Le WO-A-92 19251 décrit une association de vitamine D avec du calcium pour combattre l'ostéoporose, ladite association étant plus particulièrement une boisson.

Le EP-A-0 197 514 décrit une composition pharmaceutique comprenant une hormone parathyroïde ou un fragment physiologiquement actif de celle-ci en combinaison avec de la vitamine D hydroxylée ou un
15 sel de calcium non toxique pour augmenter la masse osseuse.

Le DE-A-42 12 122 décrit un élément basse calorie à base de protéines, d'un sel de calcium et de vitamine D.

Il existe à l'heure actuelle un besoin de pouvoir disposer d'une association vitamino-calcique comportant un fort dosage de calcium pour
20 un faible dosage de vitamine D.

Du fait de la nature des sels de calcium disponibles acceptables du point de vue pharmaceutique, il est relativement difficile d'associer du calcium sous forme élémentaire avec de la vitamine D dans certains
25 rapports spécifiques. Ceci est particulièrement vrai si on désire obtenir des comprimés par un procédé de fabrication par compression directe. Les contraintes des principes actifs, à savoir le calcium sous forme élémentaire et la forme de vitamine D ne permettent pas une mise en oeuvre directe.

30 La présente invention résout les problèmes mentionnés ci-dessus en proposant une association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, qui est caractérisée en ce que, pour sa mise en oeuvre, elle renferme, en outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné en quantité
35 synergique avec au moins un diluant, au moins un liant et au moins un

lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit liant étant un édulcorant.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention d'une association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, qui est caractérisé en ce qu'il consiste : (a) à granuler le calcium sous forme élémentaire avec du liant à sec et en milieu humide ; (b) à prémélanger la vitamine D avec le liant édulcorant dans une étape séparée ; (c) à mélanger dans une autre étape séparée le diluant édulcorant, du liant édulcorant supplémentaire et l'arôme avec les produits des étapes (a) et (b) tout en ajoutant du lubrifiant ; (d) à comprimer éventuellement le mélange sur presse rotative.

L'invention se rapporte aussi à l'utilisation de la nouvelle association thérapeutique vitamino-calcique pour combattre l'ostéoporose.

L'invention est également relative aux caractéristiques ci-après :

- le calcium sous forme élémentaire provient d'un sel de calcium choisi parmi le carbonate de calcium, le pidolate de calcium, le lactate de calcium, le citrate de calcium, le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le glucoheptonate de calcium, le glycérophosphate de calcium et le phosphate de calcium ;
- la vitamine D est choisie parmi la vitamine D2 ou ergocalciférol ou la vitamine D3 ou cholécalciférol ou un mélange de celles-ci ;
- le liant à sec et en milieu humide est choisi parmi une cellulose, la maltodextrine et la polyvinylpyrrolidone ;
- le diluant et/ou le liant est un édulcorant et cet édulcorant est un polyol, ce(s) polyol(s) étant notamment choisi(s) parmi le mannitol, le sorbitol, le xylitol et le maltitol ;
- le lubrifiant est choisi parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de coton hydrogénée, le béhénate de glycérol ;
- l'association vitamino-calcique comporte, en outre, un agent aromatisant ;
- l'association vitamino-calcique comporte, en outre, un acidifiant ;
- l'association vitamino-calcique renferme un édulcorant supplémentaire choisi parmi le saccharinate de sodium, le cyclamate de so-

dium et l'aspartame ;

— l'association vitamino-calcique répond à la formule générale :

	Calcium (carbonate de)	1 250 mg
	Quantité correspondant à calcium élément	500 mg
5	Cholécalciférol	4 mg*
	Xylitol	661 mg
	Sorbitol	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	45 mg
	Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
10	Stéarate de magnésium	20 mg

* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g

ladite formule correspondant à un comprimé terminé à 2500 mg.

— l'association vitamino-calcique est sous forme d'un comprimé à croquer, d'un comprimé sécable, d'un comprimé à sucer, d'un sachet poudre, d'un sachet suspension, d'une ampoule buvable ou d'une solution en sachet.

◇

Divers avantages et caractéristiques de la présente invention ressortiront des exemples de réalisation ci-après.

Exemple 1 : comprimé à croquer

	Calcium (carbonate de)	1 250 mg
25	Quantité correspondant à calcium élément	500 mg
	Cholécalciférol	4 mg*
	Xylitol	661 mg
	Sorbitol	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	45 mg
30	Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
	Stéarate de magnésium	20 mg

* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g

pour un comprimé terminé à 2500 mg.

Dans cet exemple (ainsi que dans les suivants), le carbonate de calcium est du type SCORALITE 1B[®], SCORA ; il s'agit d'une poudre blanche

de granulométrie très fine d'un diamètre moyen de 12 micromètres environ, de densité élevée ($d = 1,3 \text{ g/cm}^3$ environ) présentant un mauvais écoulement et un mauvaise aptitude à la compression.

La vitamine D est du cholécalciférol (type 100 CWS[®], ROCHE) ; il s'agit d'une poudre granuleuse, de diamètre moyen de 200 micromètres environ, de couleur jaunâtre, dosée à 100 000 UI par gramme.

La présence de DL- α -tocophérol (environ 0,2 % m/m de vitamine E), lui confère une grande stabilité et empêche son oxydation.

Le diluant-édulcorant utilisé dans l'invention est de préférence du Xylitol (de type XYLITAB 300[®], FINNSUGAR) :

Ce xylitol est un polyol de saveur sucrée (équivalente à celle du saccharose), procurant une agréable sensation de fraîcheur dans la bouche, il est acariogène et très peu calorique (2,4 Kcal/g contre 4 Kcal/g pour le saccharose).

Ce xylitol utilisé possède des propriétés de comprimabilité supérieures à celles du xylitol standard.

Ce composé se présente sous la forme d'une poudre granuleuse, cristalline blanche, d'un diamètre moyen de 250 micromètres.

Le liant-édulcorant utilisé dans la présente invention est en particulier du sorbitol (de type NEOSORB P 60 W[®], ROQUETTE), ce polyol se présente sous la forme d'une poudre granuleuse blanche, d'un diamètre moyen de 200 micromètres et possède d'excellentes propriétés liantes en compression. Le sorbitol est de saveur sucrée (70 % de celle du saccharose), acariogène et peu calorique (2,4 Kcal/g).

Le liant de la présente invention est, de préférence, de la polyvinylpyrrolidone (de type KOLLIDON K 30[®], BASF) ; il se présente sous la forme d'une poudre blanchâtre granuleuse et possède de très grandes propriétés liantes en granulation humide. La valeur de la constante K caractérise les polyvinylpyrrolidones solubles et dépend de leur solubilité relative.

L'aromatisant est particulièrement un arôme citron (SBI) ; il se présente sous forme d'une poudre fine, jaunâtre, composée d'huiles essentielles atomisées sur de la maltodextrine. De nombreux essais réalisés durant la mise en oeuvre de la présente invention qui ont comparé différents arômes ont montré que l'arôme citron convenait parfaite-

ment bien au masquage du goût crayeux du carbonate de calcium et qu'il s'associait agréablement à la sensation de fraîcheur apportée par le xylitol.

Le lubrifiant est généralement du stéarate de magnésium se présentant sous forme d'une poudre fine, blanchâtre, permettant d'éviter le phénomène de grippage au niveau des matrices des presses à comprimer quand l'association vitamino-calcique de la présente invention est sous forme de comprimés.

La quantité de calcium élémentaire par prise sera, de préférence, de 500 mg, ce qui correspond à 1250 mg de carbonate de calcium.

La quantité de cholécalciférol est de 4 mg par prise, ce qui correspond à 400 UI d'une vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g. En pratique, la quantité de cholécalciférol par comprimé dépend du dosage de la matière première utilisée.

Les nombreux essais des formules de cet exemple (ainsi que des suivants) ont permis d'optimiser les quantités des différents excipients.

Pour obtenir un comprimé à croquer au goût le plus agréable, l'apport en liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins le diluant édulcorant, au moins le liant édulcorant et au moins le lubrifiant doit être important. Dans le cas d'un comprimé, celui-ci aura généralement une masse de 2500 mg.

Dans certains exemples de mise en oeuvre de la présente invention, on utilise une quantité de xylitol d'environ 661 mg, qui correspond à la quantité nécessaire à incorporer pour obtenir le meilleur masquage de goût du carbonate de calcium sans pour autant diminuer la comprimabilité du mélange, les propriétés du xylitol en compression étant moyennes.

Le sorbitol est utilisé à raison d'environ 500 mg car il s'agit de la quantité nécessaire à incorporer pour obtenir une parfaite reproductibilité de la fourchette de résistance à la rupture, paramètre critique dans le cas des comprimés à croquer. Une quantité supérieure, au détriment du xylitol, diminuerait les qualités gustatives du comprimé.

La polyvinylpyrrolidone est utilisée à raison d'environ 45 mg, lors de la granulation humide du carbonate de calcium, une partie (20 mg) est mélangée à sec avec le carbonate de calcium, la partie restante

(25 mg) est utilisée en solution à 10 % dans de l'eau déminéralisée à froid. Une teneur en polyvinylpyrrolidone inférieure à 40 mg entraîne une trop grande friabilité des grains de carbonate de calcium. Une quantité plus importante n'apporte pas de réels bénéfices.

- 5 La quantité d'arôme citron est d'environ 20 mg, il s'agit de la quantité nécessaire pour aromatiser de façon satisfaisante le comprimé. Une faible variation de cette quantité (± 3 mg) ne modifie pratiquement pas le goût final.

- 10 La quantité de stéarate de magnésium est d'environ 20 mg. Il s'agit de la quantité nécessaire pour obtenir une lubrification satisfaisante lors de la compression. Une quantité plus faible d'environ 15 mg entraîne un phénomène de grippage, alors qu'une quantité supérieure de 25 mg tend à diminuer la dureté du comprimé et risque de modifier son goût.

- 15 Les caractéristiques physiques des éléments de l'association vitamino-calcique de la présente invention vont être indiquées ci-après.

- 20 Le carbonate de calcium a un écoulement nul et une densité apparente (g/cm^3) d'environ 1,28 à 1,35 et une humidité résiduelle en pour-cent de 0,1. La vitamine D3 cholécalciférol sous forme d'un concentrat de forme pulvérulente a un écoulement de 6 secondes pour 100 g de poudre, une densité apparente en g/cm^3 de 0,73, une humidité résiduelle en pour-cent de 6,4 et un dosage en UI/g de 100 000.

Le xylitol a un écoulement nul, une densité apparente en g/cm^3 d'environ 0,68-0,69, une humidité résiduelle en pour-cent de 0,2 à 0,3.

- 25 Le sorbitol a des écoulements dans la gamme de 4 à 5 secondes pour 100 g de poudre, une densité apparente en g/cm^3 de 0,71 à 0,73 et une humidité résiduelle en pour-cent de 0,5 à 0,8.

- 30 Les étapes de mise en oeuvre préférées du procédé d'obtention de l'association vitamino-calcique de la présente invention vont maintenant être exposées.

Une granulation humide du carbonate de calcium est tout d'abord effectuée.

- 35 Dans cette mise en oeuvre, le carbonate de calcium et la polyvinylpyrrolidone sont tamisés sur un tamiseur vibrant pourvu d'une grille d'ouverture de maille appropriée ; ces poudres sont introduites dans un

mélangeur et mélangées peu de temps à une vitesse appropriée. De la solution de polyvinylpyrrolidone est ajoutée par étapes successives. Une granulation est effectuée jusqu'à l'obtention d'une masse humide, permettant une étape de précalibrage suivante.

- 5 Une précalibration est effectuée sur un granulateur muni d'une grille d'ouverture de maille appropriée.

Le produit résultant est séché sur un lit d'air fluidisé et laissé à refroidir.

- 10 La perte de masse à la dessiccation est déterminée et une calibration sur une grille d'ouverture de maille appropriée est effectuée.

Parallèlement, la vitamine D3 est prémélangée et, après un tamisage, elle est mélangée avec du sorbitol dans un mélangeur pendant une durée appropriée et à une vitesse de rotation convenable.

- 15 On réalise ensuite le mélange avec les autres constituants en tamisant du xylitol, du sorbitol et l'arôme sur un tamis vibrant équipé d'une grille à ouverture de mailles appropriée. On mélange ces trois constituants avec le prémélange de vitamine D3-sorbitol dans un mélangeur à une vitesse appropriée. On introduit ensuite le carbonate de calcium granulé et on le mélange pendant la durée requise à la vitesse
20 appropriée.

Le stéarate de magnésium est tamisé sur un tamis vibrant muni d'une grille d'ouverture de maille appropriée puis l'ensemble est mélangé dans un mélangeur.

- 25 L'ensemble ci-dessus peut être ensuite comprimé sur une presse à comprimer en contrôlant régulièrement l'uniformité de la masse et la résistance à la rupture. Les durées de mélange, les vitesses de rotation et les dimensions des tamis sont classiques et sont bien connues de l'homme du métier.

- 30 Ainsi, la présente invention permet d'obtenir une association vitamino-calcique contenant 500 mg de calcium élémentaire et 4 mg de vitamine par prise, association qui est notamment sous la forme d'un comprimé à croquer qui est d'un goût agréable et d'une dureté adaptée aux patients. Plus particulièrement, à titre d'exemple non limitatif, les doses qui seront généralement utilisées se situeront dans les gammes
35 suivantes : calcium sous forme élémentaire, environ 500 mg à environ

1500 mg ; vitamine D ou mélange de vitamines D, environ 2 mg à environ 12 mg. Une telle association vitamino-calcique, notamment sous forme de comprimés, ne contient ni sucre ni sodium.

Cependant, d'autres formes galéniques sont possibles comme indiqué dans les divers autres exemples ci-dessous de l'invention.

Exemple 2 : comprimé sécable (à avaler)

	Carbonate de calcium	1,250 g
10	Vitamine D3	0,004 g
	Cellulose microcristalline	0,236 g
	Polyvinylpyrrolidone	0,040 g
	Stéarate de magnésium	0,020 g
	pour un comprimé de 1,60 g	

15

Exemple 3 : sachet poudre

	Pidolate de calcium	3,746 g
	Vitamine D3	0,004 g
20	Maltodextrine	2,000 g
	Silice colloïdale	0,030 g
	Aspartame	0,020 g
	Acide citrique	0,150 g
	Arôme orange	0,050 g
25	pour un sachet de 6 g	

Exemple 4 : sachet poudre

	Pidolate de calcium	1,5 g
30	Glucoséptonate de calcium	3,70 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Sorbitol	1,726 g
	Arôme citron	0,055 g
	Saccharinate de sodium	0,015 g
35	pour un sachet de 7 g	

Ex mpl 5 : sachet poudre

	Pidolate de calcium	2,00 g
5	Glucoheptonate de calcium	2,73 g
	Carbonate de calcium	0,250 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Maltitol	1,500 g
	Saccharinate de sodium	0,050 g
10	Arôme orange	0,106 g
	Silice colloïdale	0,020 g
	Acide citrique	0,690 g
	pour un sachet de 7,35 g	

Exemple 6 : sachet suspension

	Carbonate de calcium	1,250 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Carboxyméthylcellulose	0,050 g
20	Gomme xanthane	0,036 g
	Saccharose	2,000 g
	Acide citrique	0,070 g
	Arôme citron	0,070 g
	Acide benzoïque	0,020 g
25	pour un sachet de 3,5 g	

Exemple 7 : sachet poudre

	Lactate de calcium	2,720 g
30	Vitamine D3	0,004 g
	Mannitol	2,206 g
	Polyvinylpyrrolidone	0,030 g
	Aspartame	0,020 g
	Arôme	0,020 g
35	pour un sachet de 5 g	

Exempl 8 : ampoule buvable

	Pidolate de calcium	3,746 g
5	Vitamine D3	0,004 g
	Saccharose	3,650 g
	Glycérine	2,50 g
	Acide citrique	0,050 g
	Acide benzoïque	0,020 g
10	Arôme orange	0,030 g
	pour une ampoule de 10 ml	

Exemple 9 : solution en sachet

15	Pidolate de calcium	3,740 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Saccharose	2,140 g
	Glycérine	2,00 g
	Acide citrique	0,050 g
20	Acide benzoïque	0,020 g
	Arôme citron	0,040 g
	pour un sachet de 8 g	

De façon générale, pour la mise en oeuvre de comprimés du type à
25 croquer ou à sucer on utilisera du carbonate de calcium.

Dans les autres formes galéniques du type suspension en sachet, poudres en sachet, poudres en vrac, tous les sels de calcium sont envisageables.

Dans le cas d'ampoules buvables le sel de calcium sera du pidolate
30 de calcium ou du chlorure de calcium.

Pour les solutions en sachets on utilisera aussi, de préférence, du pidolate de calcium et du chlorure de calcium.

L'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits ci-dessus en détail et diverses modifications peuvent y être apportées
35 sans sortir de son étendue.

REVENDECATIONS

1. Association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, caractérisée en ce que pour sa mise en oeuvre elle renferme, en outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins un diluant, au moins un liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit liant étant un édulcorant.
2. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le calcium sous forme élémentaire provient d'un sel de calcium choisi parmi le carbonate de calcium, le pidolate de calcium, le lactate de calcium, le citrate de calcium, le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le glucoheptonate de calcium, le glycérophosphate de calcium et le phosphate de calcium.
3. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la vitamine D est choisie parmi la vitamine D2 ou ergocalciférol ou la vitamine D3 ou cholécalciférol ou un mélange de celles-ci.
4. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le liant à sec et en milieu humide est choisi parmi une cellulose, la maltodextrine et la polyvinylpyrrolidone.
5. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le diluant est un édulcorant et cet édulcorant est un polyol.
6. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le liant est un édulcorant et cet édulcorant est un polyol.
7. Association thérapeutique vitamino-calcique selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisée en ce que le polyol est choisi parmi le

mannitol, le sorbitol, le xylitol et le maltitol.

8. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le lubrifiant est choisi parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de coton hydrogénée, le béhénate de glycérol.

9. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme, en outre, un agent aromatisant.

10. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre, un acidifiant.

11. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend un édulcorant supplémentaire choisi parmi le saccharinate de sodium, le cyclamate de sodium et l'aspartame.

12. Association thérapeutique vitamino-calcique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle répond à la formule générale :

	Calcium (carbonate de)	1 250 mg
	Quantité correspondant à calcium élément	500 mg
25	Cholécalciférol	4 mg *
	Xylitol	661 mg
	Sorbitol	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	45 mg
	Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
30	Stéarate de magnésium	20 mg
	* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g,	
	ladite formule correspondant à un comprimé terminé à 2 500 mg.	

13. Association thérapeutique vitamino-calcique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'un

comprimé à croquer, d'un comprimé sécable, d'un comprimé à sucer, d'un sachet poudre, d'un sachet suspension, d'une ampoule buvable ou d'un solution en sachet.

- 5 14. Procédé d'obtention d'une association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, caractérisé en ce qu'il consiste :
- (a) à granuler le calcium sous forme élémentaire avec du liant à sec et en milieu humide ;
- 10 (b) à prémélanger la vitamine D avec le liant édulcorant dans une étape séparée ;
- (c) à mélanger dans une autre étape séparée le diluant édulcorant, du liant édulcorant supplémentaire et l'arôme avec les produits des étapes (a) et (b) tout en ajoutant du lubrifiant ;
- 15 (d) à comprimer éventuellement le mélange sur presse rotative.

15. L'utilisation de l'association thérapeutique vitamino-calcique selon l'une des revendications 1 à 13 pour combattre l'ostéoporose.

20

25

30

35

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2724844

N° d'enregistrement
national

FA 504937
FR 9411381

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinate
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	<p>EP-A-0 413 828 (TEIJIN LIMITED)</p> <p>* revendications 1-7 *</p> <p>* page 2, ligne 11 - ligne 19 *</p> <p>* page 5, ligne 5 - ligne 29 *</p> <p>-----</p>	<p>1-8, 13, 15</p>
		<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (art. 61)</p>
		<p>A61K</p>
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
24 Mai 1995		Ventura Anat, A
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou arrière-plan technologique général</p> <p>: divulgation non-écrite</p> <p>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie en principe à la base de l'invention</p> <p>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : numéro de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1501 GLEZ (F04C17)

PTO 02-4750

CY=FR DATE=19960329 KIND=A1
PN=2 724 844

THERAPEUTICAL VITAMIN-CALCIUM COMBINATION, THE PROCESS FOR
OBTAINING IT, AND ITS USE
[ASSOCIATION THERAPEUTIQUE VITAMINO-CALCIQUE, SON PROCEDE D'OBTENTION
ET SON UTILISATION]

Catherine Meignant, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. September 2002

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY	(10): FR
DOCUMENT NUMBER	(11): 2 724 844
DOCUMENT KIND	(12): A1 (13): Published Application
PUBLICATION DATE	(43): 19960329
PUBLICATION DATE	(45):
APPLICATION NUMBER	(21): 94 11381
APPLICATION DATE	(22): 19940923
ADDITION TO	(61):
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51): A61K 33/10 (A61K 33/10, 31:59)
DOMESTIC CLASSIFICATION	(52):
PRIORITY COUNTRY	(33):
PRIORITY NUMBER	(31):
PRIORITY DATE	(32):
INVENTOR	(72): Catherine Meignant and Eric Stenger
APPLICANT	(71): Laboratoire INNOTHERA, SA, FR
TITLE	(54): THERAPEUTICAL VITAMIN-CALCIUM COMBINATION, THE PROCESS FOR OBTAINING IT, AND ITS USE
FOREIGN TITLE	(54A): ASSOCIATION THERAPEUTIQUE VITAMINO-CALCIQUE, SON PROCEDE D'OBTENTION ET SON UTILISATION

The present invention pertains to a new therapeutical /1*
vitamin-calcium combination, the process for obtaining it, and its
use.

Many vitamin-calcium combinations are known for fighting
different diseases.

Generally, these vitamin-calcium combination contain a
relatively small dose of calcium for a high dose of vitamin D.

WO-A-94 06435 pertains to a gynecology treatment using, in
particular, a combination of vitamin D, and calcium.

WO-A-92 19251 describes a combination of vitamin D with
calcium for fighting osteoporosis, said combination being more
especially a drink.

EP-A-0 197 514 describes a pharmaceutical compound containing
a parathyroid hormone, or a physiologically active fragment of one
in combination with hydroxylated vitamin D, or an non toxic calcium
salt, in order to increase bone mass.

DE-A-42 12 122 describes a protein based low calorie element,
a calcium salt, and vitamin D.

*Numbers in the margin indicate pagination in the foreign
text.

Currently, a need exists to have a vitamin-calcium combination with a high dose of calcium for a low dose of vitamin D.

Because of the nature of calcium salts available from a pharmaceutical point of view, it is relatively difficult to combine calcium in an elementary form with vitamin D in certain specific ratios. This is particularly true if one wishes to obtain pills using a direct compression manufacturing process. The constraints of the active principles, that is calcium in an elementary form, and the vitamin D form, does not enable direct implementation.

The present invention solves the problems mentioned above by proposing a therapeutical vitamin-calcium combination containing calcium in the elementary form, and at least one vitamin D, which is characterized by the fact that, for its implementation, it contains, in addition, at least one dry, and wet medium binder, combined in a synergetic amount with at least one diluent, at least one binder, and at least one lubricant, one at least of said /2 diluent, and said binder being an edulcorant.

The present invention also pertains to a process for obtaining said therapeutical vitamin-calcium combination containing calcium in the elementary form, and at least one vitamin D, which is characterized by the fact that it consists of: (a) granulating the

calcium in the elementary with the dry binder, and in a wet medium; (b) premixing the vitamin D with the edulcorant binder in a separate step; (c) mixing the edulcorant diluent, the additional edulcorant binder, and the flavor, in another separate step, with the products of steps (a), and (b), while adding the lubricant; (d) eventually compressing the mixture with a rotating press.

The invention also pertains to the use of the new therapeutical vitamin-calcium combination for fighting osteoporosis.

The invention also pertains to the characteristics below:

- the calcium in the elementary form originates from a calcium salt chosen among calcium carbonate, calcium pidolate, calcium lactate, calcium citrate, calcium gluconate, calcium chloride, calcium glucoheptonate, calcium glycerophosphate, and calcium phosphate;
- the vitamin D is chosen from among vitamin D2, or calciferol, or vitamin D3 or, cholecalciferol, or a mixture of them;
- the dry, and wet medium binder is chosen among a cellulose, maltodextrin, and polyvinylpyrrolidone;

- the diluent, and/or the binder is an edulcorant, and this edulcorant is a polyol, this polyol being chosen in particular from among mannitol, sorbitol, xylitol, and maltitol;
- the lubricant is chosen among magnesium stearate, steric acid, hydrogenated castor oil, hydrogenated cotton oil, glycerol behenate;
- in addition, the vitamin-calcium combination contains a flavoring agent;
- in addition, the vitamin-calcium combination contains an acidifier;
- the in addition, the vitamin-calcium combination contains an additional edulcorant chosen among sodium saccharin, sodium cyclamate, and aspartame;

/3

- the general formula of the vitamin-calcium combination is:

Calcium (carbonate)	1250 mg
Corresponding amount of calcium element	500 mg
Cholecalciferol	4 mg*
Xylitol	661 mg
Sorbitol	500 mg
Polyvinylpyrrolidone	45 mg
Flavor (lemon, orange, etc.)	20 mg
Magnesium stearate	20 mg

* Vitamin D3 at a 100,000 UI/g dose

said formula corresponding to a finished 2500 mg pill.

- the vitamin-calcium combination is in the form of a chewable pill, scored tablet, lozenge type pill, a packet of powder, a packet of suspension, an oral intake ampoule, or a packet of solution.

Different advantages, and characteristics of the invention will emerge from the production examples below.

Example 1: chewable tablet

Calcium (carbonate)	1250 mg
Corresponding amount of calcium element	500 mg
Cholecalciferol	4 mg*
Xylitol	661 mg
Sorbitol	500 mg
Polyvinylpyrrolidone	45 mg
Flavor (lemon, orange, etc.)	20 mg
Magnesium stearate	20 mg

* Vitamin D3 at a 100,000 UI/g dose

for a finished 2500 mg pill.

In this example (as well as in the following ones), the calcium carbonate is the SCORALITE 1Bâ, SCORA type; it is a white powder of a very fine particle size with an average diameter of /4 about 12 micrometers, high density ($d = \text{about } 1.3 \text{ g/cm}^3$) which does not flow well, and has a bad compression capability.

The vitamin D is cholecalciferol (type 100 CWS®, ROCHE); it is a granular powder, with an average diameter of about 200 micrometers, yellowish color, at a dose of 100,000 UI per gram.

The presence of DL- α -tocopherol (about 0.2% m/m of vitamin E) gives it great stability, and prevents its oxidation.

The diluent-edulcorant used in the invention is preferably Xylitol (the XYLITAB 300® type, FINNSUGAR).

This xylitol is a polyol with a sweet taste (equal to that of saccharose), which gives an agreeable sensation of freshness in the mouth, it is non dental plaque forming, and has very little calories (2.4 Kcal/g for 4 Kcal/g for saccharose).

This xylitol used has compressibility properties greater than those of standard xylitol.

This compound is in the form of a white, crystalline, granular powder, with an average diameter of 250 micrometers.

The binder-edulcorant used in the present invention in sorbital in particular, (the NEOSORB P 60 W® type, ROQUETTE), this polyol is in the form of a white granular powder, of an average diameter of 200 micrometers, and has excellent compression binding properties. The sorbitol is sweet in flavor (70% that of

saccharose), non dental plaque forming, and has very little calories (2.4 Kcal/g).

The present invention's binder is preferably, polyvinylpyrrolidone (the KOLLIDON K 30® type, BASF); it is in the form of a granular, white powder, and has very great binding properties in wet granulation. The value of the K constant characterizes soluble polyvinylpyrrolidones, and depends on their relative solubility.

The flavoring is particularly a lemon flavor (SBI); it is in the form of a fine, yellowish powder, made of essential oils, atomized onto the maltodextrin. Many tests during the implementation of the present invention, which compared different flavors, showed that the lemon flavor was perfectly suitable to cover the chalky taste of the calcium carbonate, and that it /5 combined agreeably with the sensation of freshness brought by the xylitol.

The lubricant is generally magnesium stearate in the form of a fine whitish powder, which helps to prevent the sticking problem in the area of the molds of the pill press, when the present invention's vitamin-calcium combination is in the form of pills.

The amount of elementary calcium per dose will preferably be 500 mg, which corresponds to 1250 mg of calcium carbonate.

The amount of cholecalciferol is 4 mg per dose, which corresponds to 400 UI of vitamin D3 at a dose of 100,000 UI/g. In practice, the amount of cholecalciferol per tablet depends on the dosage of the raw material used.

Numerous tests of this example's formulas (as well as the following ones) enabled optimizing the amounts of the different excipients.

To obtain a chewable tablet with a more pleasant flavor, the amount of dry, and wet medium binder, combined in a synergetic amount with at least the diluent edulcorant, at least the binder edulcorant, and at least the lubricant must be important. In the case of a pill, it will generally have a mass of 2500 mg.

In certain examples of the implementation of the present invention, an amount of about 661 mg of xylitol is used, which corresponds to the amount to incorporate needed in order to obtain the best masking of the calcium carbonate flavor, without decreasing the mixture's compressibility, the compression properties of xylitol being average.

The sorbitol is used at a rate of about 500 mg because it is the amount to incorporate needed in order to obtain perfect reproduction of the range of breaking strength, a critical parameter in the case of chewable pills. A greater amount, in favor of the xylitol, would decrease the pill's flavor quality.

The polyvinylpyrrolidone is used at a rate of about 45 mg, during the wet granulation of the calcium carbonate, a part (20 mg) is mixed dry with the calcium carbonate, the remaining portion (25 mg) is used in a 10% solution in demineralized water when cold. /6
A polyvinylpyrrolidone content less than 40 mg causes too great a brittleness of the calcium carbonate grains. A larger amount does not add any real benefits.

The amount of lemon flavoring is about 20 mg, it is the amount needed to flavor the pill in a satisfactory manner. A small variation of this amount (± 3 mg) practically does not change the final taste.

The amount of magnesium stearate is about 20 mg. It is the amount needed in order to obtain a satisfactory lubrication during compression. An amount smaller by about 15 mg causes a sticking problem, while an amount greater than 25 mg tends to decrease the pill's hardness, and risks changing its taste.

The physical characteristics of the present invention's vitamin-calcium combination's elements will be indicated below.

The calcium carbonate has a null flow, and an apparent density (g/cm³) of about 1.28 to 1.35, and a residual moisture content in percent of 0.1. The cholecalciferol vitamin D₃ is in the form of a powdery form concentrate with a flow of 6 seconds for 100 g of powder, an apparent density in g/cm³ of 0.73, a residual moisture content in percent of 6.4, and a dosage in UI/g of 100,000.

The xylitol has a null flow, an apparent density -in g/cm³ of about 0.68-0.69, and a residual moisture content in percent of 0.2 to 0.3.

The sorbitol has flows in the range of 4 to 5 seconds for 100g of powder, an apparent density in g/cm³ of about 0.71 to 0.73, and a residual moisture content in percent of 0.5 to 0.8.

The preferred implementation steps of the process for obtaining the present invention's vitamin-calcium combination will now be explained.

First, a wet granulation of the calcium carbonate is done.

In this implementation, the calcium carbonate, and polyvinylpyrrolidone are sifted on a vibrating sieve, provided with a screen having a suitable mesh opening; these powders are put into

a mixer, and mixed a short time at an appropriate speed. The polyvinylpyrrolidone solution is added in successive steps. A granulation is done just when the wet mass is obtained, enabling a precalibration step to follow.

A precalibration is done with a granulator equipped with a screen having a suitable mesh opening.

The resulting product is dried on a bed of fluidized air, and allowed to cool.

The loss of mass at drying is determined, and calibration with a screen having a suitable mesh opening is done.

In parallel, the vitamin D3 is premixed and, after sifting, it is mixed with sorbitol in a mixer for an appropriate length of time, and at a suitable rotation speed.

Then the mixture with the other constituents is done by sifting the xylitol, sorbitol, and the flavor on a vibrating sieve equipped with a screen having a suitable mesh opening. These three constituents are mixed with the vitamin D3-sorbitol premixture in a mixer at an appropriate speed. Then the granulated calcium carbonate is added, and it is mixed for the necessary length of time at the appropriate speed.

The magnesium stearate is sifted on a vibrating sieve equipped with a screen having a suitable mesh opening, then all of it is mixed in a mixer.

The above mixture can then be compressed in a pill press while regularly checking the evenness of the mass, and the breaking strength. The mixing times, rotation speeds, and sieve sizes are conventional, and well known by the technician in this field.

Thus the present invention enables obtaining a vitamin-calcium combination containing 500 mg of elementary calcium, and 4 mg of vitamin per dose, combination which, in particular, is in the form of a chewable tablet, which has a pleasant flavor, and a hardness suited for the patients. Most especially, as a non restrictive example, the doses which will be generally used are situated in the following ranges: calcium in an elementary form, about 500 mg to about 1500 mg; vitamin D, or a mixture of vitamin Ds, about 2 mg /8 to about 12 mg. Such a vitamin-calcium combination, especially in a pill form, contains no sugar, and no salt.

However, other galenic forms are possible as indicated in the different examples of the invention below:

Example 2: scored tablet (to be swallowed)

Calcium carbonate	1.250 g
Vitamin D3	0.004 g
Microcrystalline cellulose	0.236 g
Polyvinylpyrrolidone	0.040 g
Magnesium stearate	0.020 g
for 1.60 g pill	

Example 3: packet of powder

Calcium pidolate	3.746 g
Vitamin D3	0.004 g
Maltodextrin	2.000 g
Colloidal silica	0.030 g
Aspartame	0.020 g
Citric acid	0.150 g
Orange flavoring	0.050 g
for a 6 g packet	

Example 4: packet of powder

Calcium pidolate	1.5 g
Calcium glucoheptonate	3.70 g
Vitamin D3	0.004 g
Sorbitol	1.726 g
Lemon flavor	0.055 g
Sodium saccharin	0.015 g
for a 7 g packet.	

Example 5: packet of powder

/9

Calcium pidolate	2.00 g
Calcium glucoheptonate	2.73 g
Calcium carbonate	0.250 g
Vitamin D3	0.004 g
Maltitol	1.500 g
Sodium saccharin	0.050 g
Orange flavor	0.106 g
Colloidal silica	0.020 g
Citric acid	0.690 g

for a 7.35 g packet.

Example 6: packet of suspension

Calcium carbonate	1.250 g
Vitamin D3	0.004 g
Carboxymethylcellulose	0.050 g
Xanthane gum	0.036 g
Saccharose	2.000 g
Citric acid	0.070 g
Lemon flavoring	0.070 g
Benzoic acid	0.020 g

for a 3.5 g packet.

Example 7: packet of powder

Calcium lactate	2.720 g
Vitamin D3	0.004 g
Mannitol	2.206 g
Polyvinylpyrrolidone	0.030 g
Aspartame	0.020 g
Flavor	0.020 g

for a 5 g packet

Example 8: oral intake ampoule

/10

Calcium pidolate	3.746 g
Vitamin D3	0.004 g
Saccharose	3.650 g
Glycerin	2.50 g
Citric acid	0.050 g
Benzoic acid	0.020 g
Orange flavor	0.030 g

for a 10 ml ampoule

Example 9: packet of solution

Calcium pidolate	3.740 g
Vitamin D3	0.004 g
Saccharose	2.140 g
Glycerin	2.00 g

Citric acid	0.050 g
Benzoic acid	0.020 g
Lemon flavor	0.040 g
for an 8 g packet	

Generally, for producing chewable, or lozenge type pills, calcium carbonate will be used.

In the other galenic forms of the packet of suspension, packet of powder, bulk powder types, all the calcium salts can be envisioned.

In the case of oral intake ampoules, the calcium salt will be calcium pidolate, or calcium chloride.

For the solutions in packets, calcium pidolate, or calcium chloride also will be used preferably.

The invention is not restricted to the production methods described above in detail, and different changes can be made without leaving its scope.

CLAIMS

/11

1. Therapeutical vitamin-calcium combination containing calcium in the elementary form, and at least one vitamin D, which is characterized by the fact that, for its implementation, it contains, in addition, at least one dry, and wet medium binder, combined in a synergetic amount with at least one diluent, at least

one binder, and at least one lubricant, one at least of said diluent, and said binder being an edulcorant.

2. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that the calcium in the elementary form originates from a calcium salt chosen among calcium carbonate, calcium pidolate, calcium lactate, calcium citrate, calcium gluconate, calcium chloride, calcium glucoheptonate, calcium glycerophosphate, and calcium phosphate.

3. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that the vitamin D is chosen from among vitamin D2, or calciferol, or vitamin D3 or, cholecalciferol, or a mixture of them.

4. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that the dry, and wet medium binder is chosen among a cellulose, maltodextrin, and polyvinylpyrrolidone.

5. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that the diluent is an edulcorant, and this edulcorant is a polyol.

6. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that the binder is an edulcorant, and this edulcorant is a polyol.

7. Therapeutical vitamin-calcium combination according to one of Claims 5, and 6, characterized by the fact that the polyol is chosen among mannitol, sorbitol, xylitol, and maltitol. /12

8. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that the lubricant is chosen among magnesium stearate, steric acid, hydrogenated castor oil, hydrogenated cotton oil, glycerol behenate.

9. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that, in addition, it contains a flavoring agent.

10. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that, in addition, it contains an acidifier.

11. Therapeutical vitamin-calcium combination according to Claim 1, characterized by the fact that it contains an additional edulcorant chosen among sodium saccharin, sodium cyclamate, and aspartame.

12. Therapeutical vitamin-calcium combination according to one of Claims 1 to 10, characterized by the fact that its general formula is:

Calcium (carbonate)	1250 mg
Corresponding amount of calcium element	500 mg
Cholecalciferol	4 mg*
Xylitol	661 mg
Sorbitol	500 mg
Polyvinylpyrrolidone	45 mg
Flavor (lemon, orange, etc.)	20 mg
Magnesium stearate	20 mg

* Vitamin D3 at a 100,000 UI/g dose

said formula corresponding to a finished 2500 mg pill.

13. Therapeutical vitamin-calcium combination according to one of Claims 1 to 10, characterized by the fact that it is in the /13 form of a chewable pill, scored tablet, lozenge type pill, a packet of powder, a packet of suspension, an oral intake ampoule, or a packet of solution.

14. Process for obtaining a therapeutical vitamin-calcium combination containing calcium in the elementary form, and at least one vitamin D, characterized by the fact that it consists of:

- (a) granulating the calcium in the elementary with the dry binder, and in a wet medium;

- (b) premixing the vitamin D with the edulcorant binder in a separate step;
- (c) mixing the edulcorant diluent, the additional edulcorant binder, and the flavor, in another separate step, with the products of steps (a), and (b), while adding the lubricant; (d) eventually compressing the mixture with a rotating press.

15. Use of the therapeutical vitamin-calcium combination according to one of Claims 1 to 13 for fighting osteoporosis.